

VEGF, MVD 在胃癌预后及上消化道出血风险的研究进展

乌日罕 苏 娜 孙秀威[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 :胃癌是危害人类健康的常见恶性肿瘤,也是上消化道出血常见的病因之一。其发生发展是多因素、多基因改变参与的长期、协同的病理过程。血管生成(angiogenesis)是这一发展过程中的关键步骤,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和微血管密度(micro vessel density, MVD)作为调控血管生成的主要因子和微血管的主要评价指标,在胃癌患者预后、临床病理因素中的作用被广泛研究。上消化道出血(upper gastrointestinal hemorrhage)是胃癌患者的常见临床症状威胁和影响患者的生存质量。新近有研究者提出,VEGF 及 MVD 与胃癌患者的上消化道出血风险正相关,本文就相关研究进展进行介绍。

关键词 :VEGF ;MVD ;上消化道出血 ;胃癌

中图分类号 :R735.2 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)21-4159-04

Progress of the Research on the VEGF, MVD in Prognosis, Survival and Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Gastric Cancer

WU Ri-han, SU Na, SUN Xiu-wei[△]

(Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China)

ABSTRACT: Gastric cancer is a common malignant tumor threatening human's health and a usual causative disease of upper gastrointestinal hemorrhage. The initiation and development of gastric cancer is a complicated, synergistic, long-term and multi-gene involved pathological process. In this process, angiogenesis plays a major role. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and micro vessel density (MVD) are main factors reflecting the angiogenesis and micro vessel generation. And they are extensively studied on the prognosis and clinical pathology of gastric carcinoma. Meanwhile upper gastrointestinal hemorrhage as a usual symptom of gastric carcinoma threatens the life of the sufferers. Recent study showed that VEGF and MVD correlated with the risk of upper gastrointestinal hemorrhage. This paper presents progression of relevant research on VEGF and MVD in prognosis, survival and risk of upper gastrointestinal.

Key words: VEGF; MVD; Upper gastrointestinal haemorrhage; Gastric Cancer

Chinese Library Classification: R735.2 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4159-04

前言

血管生成是胃癌发生发展中的关键环节,而血管内皮生长因子 VEGF 是调控血管生成、促进淋巴管生长的最主要因素^[1]。当促进血管生成的因素超过抑制血管生成的因素后,血管生成的开关即被打开^[2]。VEGF 具有血管原性,其促进肿瘤新生血管的机制表明胃癌的血管生成及局部微环境的改变是胃癌伴上消化道出血的重要因素,伴有上消化道出血的胃癌患者肿瘤血管增生更加明显。胃癌作为上消化道出血的常见原因占上消化道出血患者的 4.6%左右,并且在伴上消化道出血的老年患者中胃癌的比例较其他年龄高^[3],恶性胃溃疡常常伴随出血并且与早期胃癌的浸润、淋巴结转移有关^[4]。同时微血管密度 MVD 作为一个评价肿瘤血管生成的重要指标与 VEGF 一同被广泛研究^[5]。近年来两者在胃癌血管生成、胃癌患者预后、生存及引起

上消化道出血风险方面的研究进展不断推进和更新,本文就相关研究进展进行介绍。

1 VEGF 与 MVD 在胃癌中的表达

1.1 VEGF 及其受体

血管内皮细胞生长因子 VEGF 是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂原^[9],在胃癌组织中高表达,不同研究中其阳性表达率在 43.6%~50.3%左右^[10,11]。作为胃癌肿瘤血管生成中关键、特异性的调控因子其在刺激内皮细胞增殖、增加微血管通透性及阻止新生血管退化的各个环节发挥重要作用,并促进胃癌组织更具侵袭性和转移能力^[12],其组织和血浆水平是反映胃癌进展状况的灵敏指标^[13]。VEGF 家族包括 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, placental growth factor (PlGF)^[14]。VEGF 具有多态性,在不同地区及种族间有差异, Zhou Y 等^[15]发现在中国汉族胃癌人群中 1612AA 基因型的 VEGF 较多。VEGF-A 是诱导血管通透性增加的最主要因子,胃癌患者中 VEGF-A 及其受体 VEGFR-1 的表达要明显高于正常人。而 VEGF-B 在血管生成中的作用因其动物实验模型的一些障碍尚不明确。VEGF-C 及 VEGF-D 与胃癌肿瘤细胞淋巴管侵入和转移相关,前者被视为促淋巴管生成因子之一,其定量表达被

作者简介 :乌日罕(1984-),女,硕士研究生,主要研究方向:消化道肿瘤的综合治疗。TEL: 13674682721, E-mail: wurihan2012@163.com

△通讯作者 :孙秀威(1962-),女,教授、主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向:消化道肿瘤的综合治疗。

E-mail: sun-xiuwei@163.com, TEL: 0451-86298685

(收稿日期: 2012-03-08 接受日期: 2012-03-31)

认为与预后相关^[16]。PIGF 的亚型主要在胎盘表达,亦被称为“胎盘生长因子”,其在胃癌组织中高表达,在心脏、视网膜、皮肤以及骨骼肌也有表达。最新的研究报道了一个小三磷酸酶的重要下游因子 Pak1 在胃癌的血管新生、细胞异型、肿瘤浸润及转移方面协同了 VEGF 的促血管生成作用^[17]。

VEGF 受体 VEGFR 是生物信号级联传导通路门户,与 VEGF 结合后启动促血管生成的效应^[18]。VEGF 主要有 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3。VEGFR-1 主要分布在血管内皮细胞和单核细胞,也表达于造血干细胞,结合 VEGF、PIGF、VEGF-B 后调节内皮细胞分化和管腔的形成;VEGFR-2 高表达于血管内皮细胞,是 VEGF 信号途径最主要的调节受体^[19],参与调节血管重建和大血管形成成熟的 VEGF-2 与其受体 VEGFR-2 及 VEGFR-3 结合,参与了淋巴管的形成、发展以及成年人淋巴管的维持。VEGFR-3 表达于胚胎时期内皮细胞及成熟器官的淋巴内皮细胞,和 VEGF 结合后刺激淋巴系统生成。

1.2 MVD 在胃癌中的表达

肿瘤的生长不仅依赖于肿瘤细胞的增殖,血管生成在支持肿瘤浸润、转移方面起至关重要的作用,尤其是在胃癌这种实体瘤中表现得尤为明显。微血管密度 MVD 是针对肿瘤血管最密集部位进行的微小血管计数,其可定量评价新生肿瘤血管^[20]。肿瘤微血管的数量与肿瘤的浸润、转移等生物学行为密切相关,这一关系在人类胃癌中比较突出,MVD 已被视为评价胃癌血管生成的重要指标。MVD 通常由 CD31、CD34 及 VIII 因子来评估,CD34 因表达较强而最为常用。研究表明^[21]胃癌组织中 MVD 表达明显高于癌旁组织,并且淋巴结转移的胃癌组织 MVD 水平显著升高。高 MVD 水平与胃癌淋巴结转移密切相关并且提示较差预后,可作为独立预后指标。

2 VEGF、MVD 在胃癌患者预后及生存的研究

目前的研究在 VEGF、MVD 与胃癌的浸润、淋巴结转移、临床病理分期、高复发风险及生存有关方面具有较高共识。虽然在 VEGF 是否影响生存上存在不同看法,但是大部分研究已经充分肯定了 VEGF 表达影响肿瘤的血管新生、侵袭性、肿瘤分级、复发方面的重要意义,可作为判断胃癌患者预后的有价值指标^[22,23]。Schimanski CC 等^[24]将不同类型的 VEGF 进行了比较,认为 VEGF-A 与肿瘤的 M1 及分级相关;VEGF-C、VEGFR-1 与晚期肿瘤及转移相关,但 VEGF-C 对临床病理分级无影响;VEGF-D 与肿瘤远处转移密切相关($P=0.00001$),其配体可能是提示疾病播散的有效指标,但是与患者生存无相关;VEGFR-2 则与肿瘤的较差分化相关。Liu YF 等^[10]人证实,在 VEGF 阳性表达的患者复发率明显升高,具更差的 DFS 以及 OS 基础上,提出 VEGF 表达、血管侵犯、T 分期、肿瘤大小可以作为经根治术的 pN0 胃癌患者有价值的提示肿瘤复发及预后的指标。虽然各别研究存在不同看法,但大多数研究认为 VEGF 表达与 MVD 正相关^[25]。近年的研究在高 MVD 表达影响胃癌肿瘤 T 分期、淋巴结转移,并与较短生存相关上取得了共识^[26]。相比较与 VEGF,更多的学者认为其对胃癌患者总生存影响更大。而在肿瘤病理类型方面,Wang L^[26]等认为 VEGF 与胃癌的 Lauren 分型相关。Suzuki S 等^[27]发现在弥漫性胃腺癌中 MVD 的计数要高于肠型者($P<0.001$),在肠型组中,高 MVD 计数与

PDGF-B 的过度表达、强度以及比例相关,与 VEGF-A 不相关。研究认为以 PDGF-B 信号转导通路为靶点的靶向药物,可以作为肠型胃癌的有效治疗方式,而以 VEGF-A 或者 VEGF-A 和 PDGF-B 为靶点的靶向药物可作为弥漫性胃癌的治疗方法。影响胃癌肿瘤 T 分期、淋巴结转移,并与较短生存相关上取得了共识,这种观点的提出具有新意并且值得进一步深入和拓展。此外很多研究者将 VEGF 同缺氧、金属蛋白等胃癌致病因素联系起来共同研究来拓展和深入在发病机制中的研究。Futagami S 等^[28]研究发现,COX-2 的表达对 VEGF 有协同作用,VEGF 与 COX-2 在胃癌中表达正相关,有 HP 感染的胃癌组织中 VEGF 阳性表达较未感染的胃癌组织中高,并认为 HP 能上调 VEGF,COX-2 的表达。Bhattacharyya^[29]、Osinsky S^[30]、Nam SY^[31]等认为,HIF (Hypoxia Inducible Factor 缺氧诱导因子)-1 α 在胃癌肿瘤的发生及发展中起非常重要的作用。此外,细胞凋亡受阻在胃癌发生发展中亦发挥重要作用。Aurello P 等的研究^[32]探索了这几个因素之间的关系以及其临床病理意义、对于预后的意义。该研究发现了高 MVD 水平与肿瘤的 T 分期相关 ($P=0.036$),并且 5 年生存率更低($P<0.05$)。并且较低与较高的凋亡指数与 I 期及 II 期的胃癌患者中存在关联。低凋亡指数中 20% 的患者总生存要比 44% 的高凋亡指数患者更长($P=0.041$)。此外,应激状态下,VEGFR-2 还通过活化 PI3K 信号途径激活 Akt / PKB 抑制细胞凋亡,还可与 Cadherin、整合素(integrin)等协同作用增强抗凋亡效应。

3 VEGF、MVD 与胃癌上消化道出血风险的研究

伴有上消化道出血的胃癌组织血管损伤程度较高,其局部粘膜改变、微血管改变都明显加剧,血管增生促进胃癌血管生成、出血,而 VEGF 的激活和表达增加参与了食管和胃肠粘膜的血管损伤及重建。但是目前针对伴有或不伴有上消化道出血、肿瘤部位出血的相关研究较少,大部分研究关注了恶性溃疡与良性溃疡、消化性溃疡的范畴,如 Xu C^[33]等人发现淋巴结转移情况与恶性溃疡有关($P=0.002$),溃疡的大小与溃疡型的胃癌相关($P=0.0022$)。Iordache S 等^[34]开创性地研究了 MVD、VEGF 的表达与胃癌预后及上消化道出血风险之间的关系,研究分析了 40 例胃癌患者,8 例出现上消化道出血,发现 MVD(CD31: $P=0.0436$,CD34: $P=0.0138$),VEGF($P=0.0138$)与上消化道出血风险具有相关性。VEGF 阳性率为 45%,平均的 MVD 水平为 CD31 计数的 10.21 以及 CD34 的 11.85,研究发现 MVD 与 TNM 分期之间存在密切关系,MVD 与肿瘤的进展及转移尤其是远处转移相关,并且高 MVD 水平与较短生存相关并达到统计学意义,而 VEGF 显示与生存无关。此其中 Amagase K^[35]等进行的胃溃疡的动物实验,发现发生胃溃疡的动物胃粘膜上 VEGF 及成纤维细胞生长因子明显上调。Lambert K^[36]对治疗胃癌患者上消化道出血的药物进行研究,研究指出血管生成及血管改变在胃癌上消化道出血中起重要作用。目前抗血管生成药物的研究也阐释了血管增生作为胃癌血管生成、出血等的促进因素。有研究证实抗血管生成药物促进血管正常化提高了不可切除胃癌患者化疗的疗效^[37]。此外,作为上消化道出血的病因的胃窦血管扩张症(GAVE)及肝硬化门静脉高压性胃病被 Westerhoff M 等^[38]进行了血管标记物的研究,揭示了 MVD 与血管生成之

间存在关联,在 GAVE 中 MVD 水平显著升高,认为 MVD 水平与上述血管标记物能够在一定程度上反映血管增生、粘膜病变,这些可为我们进一步揭示其与胃癌上消化道出血的关系提供参考。

4 前景与展望

胃癌作为预后差、死亡率高的常见恶性肿瘤,致病及发展机制已被广泛研究。VEGF 作为最主要调控血管生成的因子、MVD 作为最反映微血管密度的指标的研究已经比较成熟,但是伴有上消化道出血的 VEGF 及 MVD 的研究比较少,希望今后在以下方面有更进一步研究 (1) 将出现上消化道出血中的胃癌患者及消化性溃疡患者进行血管增生程度、生存、预后、风险因素的对比,对比良、恶性溃疡患者 MVD、VEGF 的表达 (2) 依据不同病理类型,分析 VEGF、MVD 的表达 (3) 鉴于胃癌血管新生及改变的机制,联系一些影响胃癌血管、粘膜改变的因素如缺氧诱导因子、COX-2、金属蛋白酶等进行进一步研究,可能会发现一些关联并延伸血管增生的发展机制。如果在这些方面取得进展将对改善胃癌患者生存质量、提供判断风险因素及预后具有重要意义,并能够进一步为抗血管治疗提供新的作用位点。为胃癌患者尤其是晚期胃癌患者的诊治提供更可靠、全面的参考依据。

参考文献(References)

- [1] Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis[J]. *Acta Haematol*, 2001,106: 148-156
- [2] Affara NI, Robertson FM. Vascular endothelial growth factor as a survival factor in tumor-associated angiogenesis [J]. *In Vivo*, 2004,18: 525-542
- [3] Suo BJ, Zhou LY, Ding SG, et al. Analysis of etiological and related factors responsible for acute gastrointestinal hemorrhage [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011,91(25):1757-1761
- [4] Xu C, Shen J, Xie S, et al. Impact of malignant ulcer size on lymph node stages in gastric cancer with ulcerative growth [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012,59(114):612-615
- [5] Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation [J]. *Gastroenterology*, 2011,141(5):1629-1637
- [6] Suo BJ, Zhou LY, Ding SG, et al. Analysis of etiological and related factors responsible for acute gastrointestinal hemorrhage [J]. *Chinese Medical Journal*, 2011,91(25):1757-1761
- [7] Xu C, Shen J, Xie S, et al. Impact of malignant ulcer size on lymph node stages in gastric cancer with ulcerative growth [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012,59(114):612-615
- [8] Kosem M, Tuncer I, Kotan C, et al. Significance of VEGF and microvessel density in gastric carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009,56(93): 1236-1240
- [9] Sullivan LA and RA Brekken. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition [J]. *MAbs*, 2010,120(5): 1629-1637
- [10] Liu YF, Guo S, Zhao R, et al. Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression With Tumor Recurrence and Poor Prognosis in Patients With pN0 Gastric Cancer[J]. *World J Surg*, 2012,36(1): 109-117
- [11] Kolev Y, Uetake H, Iida S, et al. Prognostic significance of VEGF expression in correlation with COX-2, microvessel density, and clinicopathological characteristics in human gastric carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14: 2738-2747
- [12] Choi W W, Lewis M M, Lawson D, et al. Angiogenic and Lymph angiogenic Microvessel Density in Breast Carcinoma: Correlation with Clinicopathologic Parameters and VEGF-family Gene Expression[J]. *Mod Pathol*, 2005,18(1):143-152
- [13] Seo HY, Park JM, Park KH, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor per platelet count in unresectable advanced gastric cancer patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(12): 1147-1153
- [14] Al-Moundhri MS, Al-Shukaili A, Al-Nabhani M, et al. Measurement of circulating levels of VEGF-A, -C, and -D and their receptors, VEGFR-1 and -2 in gastric adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2008,14(24): 3879-3883
- [15] Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms and gastric cancer risk in a Chinese Han population[J]. *Mol Carcinog*, 2011,50(3): 184-188
- [16] Feng LZ, Zheng XY, Zhou LX, et al. Correlation between expression of S100A4 and VEGF-C, and lymph node metastasis and prognosis in gastric carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2011,39(4):1333-1343
- [17] Li LH, Luo Q, Zheng MH, et al. P21-activated protein kinase 1 is overexpressed in gastric cancer and induces cancer metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2012,27(5):1435-1442
- [18] Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2005,109(3):227-241
- [19] Kampen KR. The mechanisms that regulate the localization and overexpression of VEGF receptor-2 are promising therapeutic targets in cancer biology[J]. *Anticancer Drugs*, 2012,23(4):347-354
- [20] Wang YD, Wu P, Mao JD, et al. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007,13(46):6269-6273
- [21] Shiyan L, Pintong H, Zongmin W, et al. The relationship between enhanced intensity and microvessel density of gastric carcinoma using double contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009,35(7):1086-1091
- [22] Kim SE, Shim KN, Jung SA, et al. The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in gastric cancer [J]. *Gut Liver*, 2009,3(2): 88-94
- [23] Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical Role of Hypoxia Sensor -HIF-1 α in VEGF Gene Activation. Implications for Angiogenesis and Tissue Injury Healing[J]. *Curr Med Chem*, 2012,19(1):90-97
- [24] Schimanski CC, Schlaegel F, Jordan M, et al. VEGF-D correlates with metastatic disease in gastric cancer patients undergoing surgery [J]. *World J Surg*, 2011,35(5):1010-1016
- [25] Kolev Y, Uetake H, Iida S, et al. Prognostic significance of VEGF expression in correlation with COX-2, microvessel density, and clinicopathological characteristics in human gastric carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14: 2738-2747
- [26] Aurello P, Rossi Del Monte S, D'Angelo F, et al. Vascular endothelial

- growth factor C and microvessel density in gastric carcinoma: correlation with clinicopathological factors. Our experience and review of the literature[J]. *Oncol Res*, 2009,17(9): 405-411
- [27] Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor-beta phosphorylation, and microvessel density in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010,10: 659
- [28] Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka T, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 up-regulation in gastric cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2008,43(3):216-224
- [29] Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Hall EH, et al. Mechanism of hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated Mcl1 regulation in Helicobacter pylori-infected human gastric epithelium [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010,299(5): G1177-1186
- [30] Osinsky S, Bubnovskaya L, Ganusevich I, et al. Hypoxia, tumour-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011,13(2):133-138
- [31] Nam SY, Ko Y S, Jung J, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-kappaB promotes gastric tumour growth and angiogenesis [J]. *Br J Cancer*, 2011,104 (1): 166-174
- [32] Aurello P, Rossi Del Monte S, D'Angelo F, et al. Vascular endothelial growth factor C and microvessel density in gastric carcinoma: correlation with clinicopathological factors. Our experience and review of the literature[J]. *Oncol Res*, 2009,17(9):405-411
- [33] Xu C, Shen J, Xie S, et al. Impact of malignant ulcer size on lymph node stages in gastric cancer with ulcerative growth [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012,59(114):612-615
- [34] Iordache S, Saftoiu A, Ramboiu S, et al. Vascular endothelial growth factor expression and microvessel density--two useful tools for the assessment of prognosis and survival in gastric cancer patients[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010,19(2):135-139
- [35] Amagase K, Inaba A, Senta T, et al. Gastric ulcerogenic and healing impairment effects of risedronate, a nitrogen-containing bisphosphonate in rats. Comparison with alendronate and minodronate [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011,62(6):609-618
- [36] Lambert K and Ward J. The use of thalidomide in the management of bleeding from a gastric cancer[J]. *Palliat Med*, 2009,23(5):473-475
- [37] Zheng YB, Cao FY, Liu KJ, et al. Value of normalization window of tumor vasculature in neoadjuvant chemotherapy for patients with unresectable gastric cancer [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2012,15(1):55-58
- [38] Westerhoff M, Tretiakova M, Hovan L, et al. CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: An immunohistochemical and digital morphometric study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010,34(4): 494-501

(上接第 4117 页)

- Wang Wei, Chen Li-xin, Duo Li-kun. Review and Analysis on the Perioperative Utilization of Antibiotics in Our Hospital[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2010, 10(1): 27
- [11] 朱卜林, 李勤裕. 抗生素在胃肠道消化外科的预防性应用[J]. *中国实用外科杂志*, 1998,18(10):631
- Zhu bo-lin, Li Qin-yu. Prophylactic Use of Antibiotics in Gastrointestinal surgery[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 1998,18(10): 631
- [12] 时德. 普外科中预防用抗生素[J]. *普外临床杂志*, 1995, 10(1):4
- Shi De. Prophylactic Use of Antibiotics During Perioperative Period in general surgery[J]. *Clinics in General Surgery*, 1995, 10(1): 4
- [13] 陈易人. 围手术期的抗生素应用[J]. *临床外科杂志*, 1999,7(2),60
- Chen Yi-ren. The Utilization of Antibiotic In Perioperative Period[J]. *Journal of Clinical Surgery*, *Journal of Clinical Surgery*, 1999, 7(2): 60
- [14] 韦秀芝, 路玫. 我院甲状腺、乳腺、疝手术围手术期应用抗菌药物分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2010, 10(8): 687
- Wei Xiu-zhi, Lu Mei. Analysis of Perioperative Prophylactic Use of Antibacterials in Patients Undergoing Thyroid Gland/Mammary Gland or Hernia Surgery in Our Hospital [J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2010, 10(8): 687
- [15] 俞莹, 陈志勇. 医院外科手术切口感染病原菌的分布及耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(6): 1282-1284
- Yu Ying, Chen Zhi-yong. Hospital surgical incision infections: distribution of pathogens and detection of drug resistance [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2012, 22(6): 1282-1284